

Leucémies aiguës

I Définition

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes (blastes) et par une altération de l'hématopoïèse. Ces proliférations se développent dans la moelle osseuse avec un passage dans le sang et les autres organes hématopoïétiques (rate, ganglions, foie ...) ou non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central).

On distingue deux grands types de leucémies aiguës en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint: - Leucémies aiguës Myéloïdes (LAM)

- Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

II Epidémiologie

1. LAL

- Taux d'incidence des LAL: 1.1 patients / 100 000 habitants / an.
L'âge de survenue est entre 2 et 15 ans, avec un pic de fréquence < 5ans. Les LAL représentent 30-35% des cancers de l'enfant. Elles représentent près de 20% des leucémies aiguës de l'adulte.

2. LAM

- Taux d'incidence des LAM: 2-3 patients / 100 000 habitants / an.
Age médian autour de 65 ans, rares chez l'enfant (< 2ans ou > 15 ans).

III Facteurs de risque

Dans la majorité des cas l'étiologie est inconnue. Cependant, certains facteurs favorisants sont reconnus :

- Prédisposition génétique:
 - Trisomie 21, Fanconi, Wiskott-Aldrich, Neurofibromatose de von Recklinghausen ...
- Expositions à des rayonnements ionisants et produits chimiques :
 - Benzène ou dérivés
- Traitements antérieurs (LA secondaires) :
 - Polychimiochimiothérapie (Alkylantst, nitroso-urées...) ou radiothérapie.

3-24

- 4 Viral
 - EBV (Burkitt LAL3)
 - HTLV1
- 5 Antécédents d'hémopathies:
 - Syndrome Myélodysplasique
 - Syndrome myéloprolifératif

IV Pathogénie

- Prolifération incontrôlée de cellules progénitrices de la moelle osseuse dont la maturation est bloquée à un niveau de différenciation distinct.
la leucémogénèse résulte de l'accumulation de mutations somatiques survenant dans un ou plusieurs gènes pour la régulation de la prolifération et la différenciation.
- La prolifération blastique s'accompagne d'une inhibition de l'hématopoïèse normale qui est due à la production de cytokines inhibitrices (TNF, interférons,...). Il en résulte une **insuffisance médullaire** quantitative et qualitative qui rend compte des principaux symptômes de la maladie (infections, hémorragie, anémie).
- La prolifération des cellules leucémiques se fait principalement dans la moelle osseuse. Cependant, l'infiltration d'autres organes hématopoïétiques est courante : **syndrome tumoral**.

V Etude clinique

L'installation des symptômes en quelques semaines (plus souvent < 1 mois):

- Syndrome d'insuffisance médullaire
- Syndrome tumoral (quasi constant dans les LAL)

1 Signes liés à l'insuffisance médullaire

- Pâleur cutanéomuqueuse (en rapport avec une anémie), d'installation rapide souvent mal tolérée.
- Signes infectieux (en rapport avec la neutropénie), le plus souvent le foyer infectieux est la sphère ORL (angine ulcéro-nécrotique, pneumopathie...).
- Syndrome hémorragique cutané ou muqueux (en rapport avec la thrombopénie), purpura pétéchial, épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, parfois hémorragies viscérales, hémorragies rétinienne en cas de thrombopénie sévère.

2 Les manifestations tumorales

Elles sont plus fréquentes dans les LAL.

- Une hypertrophie des organes hématopoïétiques : adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie.
- Ils existent des localisations particulières, d'emblée ou au cours de l'évolution, parfois sous forme de rechutes isolées :
 - Localisations méningées responsables de céphalées, de signes d'HIC, paralysie des nerfs périphériques.
 - Localisations cutanées sous forme de leucémides (LAM5).
 - Gingivites hypertrophiques (LAM).
 - Douleurs osseuses (LAL de l'enfant), prédominant aux diaphyses proximales.
 - Atteinte testiculaire dans les LAL de l'enfant.

3 Les signes biologiques

3.1 Hémogramme

L'Hg est un examen d'orientation majeur au diagnostic, il met en évidence les signes d'insuffisance médullaire :

- Anémie presque constante normocytaire ou modérément macrocytaire arégénérative.
- Leucocytose, variable, allant de la leucopénie ($< 3000/\text{mm}^3$), à l'hyperleucocytose majeure ($> 100\,000/\text{mm}^3$). La neutropénie est fréquente ($< 1500/\text{mm}^3$).
- Thrombopénie est fréquente ($< 100\,000 / \text{mm}^3$).
- Le frottis sanguin met en évidence les leucoblastes qui représentent le plus souvent l'essentiel des leucocytes, sont parfois absents → **Forme aleucémique**.

3.2 Médullogramme

Examen clé du diagnostic. Il permet d'affirmer la Leucémie aigue et de la typer.

Le frottis médullaire est le plus souvent riche, pauvre en mégacaryocytes et contient par définition **au moins 20% de blastes** (plus souvent plus de 80%) :

La cellule blastique est une cellule à chromatine immature, nucléolée, le rapport nucléocytoplasmique élevé et le cytoplasme est basophile.

Les critères morphologiques qui permettent de différencier les deux types de LA: la présence de granulations intra cytoplasmique, et la présence d'un ou plusieurs bâtonnets rouges appelés **corps d'Auer** dans le myéloblaste.

3.3 Etude cytochimique

Met en évidence des activités enzymatiques dans les blastes → **la myéloperoxydase**.

Le noir soudan est positif dans les LAM ($\geq 3\%$ blastes), et négatif dans les LAL.

3.4 Immunophénotypage des blastes

A l'aide d'anticorps monoclonaux, on recherche par cytométrie de flux, l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intra cytoplasmique.

Confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation.

Il a un intérêt diagnostique et pronostique.

- LAL: LALB (CD19, CD20, CD22); LALT (CD2, CD5, CD7).
- LAM: CD13, CD14.

- **Forme bi phénotypique** : Coexistence de marqueurs lymphoïdes et myéloïdes.

Dans les LAM, on distingue les formes granulocytaires, bloquées au stade myéloblastique (M0, M1, M2) ou promyélocytaires (M3), les formes monocytaires (M4 et M5), érythroblastiques (M6); mégacaryocytaires (M7).

3.5 Etudes cytogénétiques et moléculaires

Ont mis en évidence l'existence d'une corrélation entre les groupes cytologiques définis par la classification FAB (définie par un groupe de cytologistes français, américains et britanniques en 1974 → M0 à M7) et l'existence de certaines anomalies cytogénétiques et moléculaires. Des anomalies sont observées dans 50 à 60% : anomalies de nombre ou de structure (déletion, translocation). L'étude cytogénétique permet de classer les divers types de LA et de définir le pronostic.

3.6 Autres examens

- Ponction lombaire avec examen cytologique du LCR (recherche une localisation méningée).
- Radiographie pulmonaire pour rechercher un foyer infectieux, une cardiomégalie et des adénopathies médiastinales.

VI Diagnostic positif

- Clinique : Signes d'insuffisance médullaire ± Sd tumoral.
- Biologie : Hg + Médullogramme

VII Diagnostics différentiels

- Formes sans syndrome tumoral
 - Aplasia médullaire
 - Purpura thrombopénique autoimmun
 - Syndrome myélodysplasique

VIII Evolution et complications

Sans traitement l'évolution est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses. Sous traitement l'évolution peut se faire vers la **rémission complète** qui est définie par la disparition des signes cliniques présents au diagnostic, et de la blastose sanguine avec un taux de blastes dans la moelle osseuse $\leq 5\%$.

Les complications peuvent être inaugurales. Elles nécessitent un traitement d'urgence car elles peuvent entraîner le décès du patient en quelques heures. Elles sont fréquentes dans les formes hyper leucocytaires.

1 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La CIVD résulte de l'activation systémique des mécanismes de la coagulation avec des dépôts multiples de fibrine provoquant un état d'hypercoagulabilité, des phénomènes hémorragiques et des défaillances d'organes. Elle est présente au diagnostic ou lors de la mise en route de la chimiothérapie. La symptomatologie est classique : Hémorragies cutanées extensives, consommation des facteurs de coagulation, thrombopénie, hypofibrinémie, chute du TP ; allongement du TCA, et présence de PDF (produits de dégradation de la fibrine).

2 Le syndrome de leucostase (Si GB > 100 000 /mm³)

Les symptômes sont dus à l'hyperviscosité, à l'hypoperfusion tissulaire qui en découle.

La symptomatologie est représentée par :

- Au niveau pulmonaire par une hypoxie parfois sévère avec détresse respiratoire, L'aspect radiologique est de type alvéolo-interstitielle, la radiologie peut aussi être normale.
- Au niveau cérébral par des céphalées des troubles de la conscience voire coma ou convulsions.

3 Syndrome de lyse tumoral

Il peut survenir spontanément dans les formes avec une forte masse tumorale ou au début du traitement. Il est dû au relargage dans la circulation des débris cellulaires et de leurs métabolites. Il associe : une hyperuricémie ; une hyperkaliémie ; une hyperphosphorémie avec +/- hypocalcémie ; acidose métabolique ; Insuffisance rénale aiguë (précipitation de sels de Phosphate de calcium ou néphropathie uratique)

IX Facteurs pronostiques

1 Facteurs pronostiques des LAM

- Âge > 60 ans
- Le caractère secondaire de la LAM
- Hyperleucocytose initiale > 30 000/mm³
- Syndrome tumoral ++ (atteinte neuro méningée)
- Type cytologique : Bon pronostic des formes M3 et M4 éosinophiles,
Mauvais pronostic des formes M0 et M7.
- Phénotype immunologique : L'expression du marqueur CD34 et les formes biphénotypiques sont corrélées à un mauvais pronostic.
- Anomalies cytogénétiques :
Bon pronostic : t(15 ;17) caractéristique de la LAM3, t(8,21) → LAM2 et inversion chromosome (16) → LAM4.
Mauvais pronostic : Délétion 5 et/ou 7, les trisomies 8, les anomalies du chromosome 11.

2 Facteurs pronostiques des LAL

- Âge < 12 mois et > 15 ans
- Syndrome tumoral ++ et atteinte neurologique d'emblée.
- LAL T
- t(9 ; 22) ou chromosome Philadelphie
- Chimiorésistance initiale

X Bilan préthérapeutique

- Groupe sanguin avec phénotypage complet, recherche d'agglutinines irrégulières en prévision des transfusions globulaires
- Sérologies virales: HIV ,HBV ,HCV
- Bilan métabolique
Glycémie, Fonction rénale, Ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, acide urique, LDH
- Bilan d'hémostase
TP, TCA, Taux de fibrinogène, PDF.
- Echocardiographie à la recherche d'une cardiomyopathie contre indiquant l'utilisation des anthracyclines.

XI Traitement

1. Buts

- Préserver le pronostic immédiat par un traitement symptomatique
- Obtenir une rémission complète (RC) et une guérison par une chimiothérapie et une greffe de moelle osseuse allogénique.

2. Les armes

2.1 Traitement symptomatique : Lutter contre :

- L'anémie par des transfusions de culots globulaires phénotypés.
- Sd hémorragique par des transfusions de CPA (Concentré Plaquettaire d'aphérèse) ou CPS (Concentré plaquettaire standard) : 1 unité / 5-7 kg de poids.

5-6 LA

- Sd infectieux : isolement, hygiène corporelle, bains de bouche, si $t^{\circ} > 38 \rightarrow$ rechercher un foyer infectieux \rightarrow antibiothérapie à large spectre (Bactamine + Aminoside) qu'on doit adapter ultérieurement en fonction de l'antibiogramme.
- Les troubles métaboliques : Hyperhydratation 2 à 3 L/m²/24 h IV (SSI /SGI \pm SB) ; Hypouricémiant : urate-oxydase (Rasburicase 0,2 mg/kg IVL) ou l'allopurinol (ZYLORIC : 10mg/m²).

2.2 La chimiothérapie

- Le traitement d'induction a pour objectif la rémission complète : Chimiothérapie par voie générale associée à une prophylaxie neuroméningée (LAL, LAM hyperleucocytaire, M4, M5).
Les drogues utilisées dans les LAL (Rubidomycine, Vincristine, Asparaginase, Solumedrol) , LAM (Anthracyclines (Rubidomycine), Aracytine).
- Le traitement de consolidation a pour objectif de réduire la maladie résiduelle et prévenir une rechute.
- Le traitement d'entretien (purinethol et methotrexate) est réalisé en ambulatoire pendant 2 ans, se fait essentiellement dans les LAL, notamment en cas de non greffe de CSH.

2.3 La Greffe de cellules souches hématopoïétiques

- Elle est réalisée avec un donneur sain HLA identique familial ou un donneur volontaire inscrit sur les registres internationaux, chez des patients < 50 ans. Elle est indiquée dans les LAM en 1^{ère} RC (endehors des LAM3 et LAM2 avec t(8, 21)), et les LAL en 2^{ème} RC ou en 1^{ère} RC en cas de facteurs de mauvais pronostiques.
- La procédure de greffe de CSH comprend un «conditionnement» préalable par une chimiothérapie très intensive (qui induit une aplasie sévère), avec ou sans Irradiation corporelle totale, suivi par l'injection des cellules souches du donneur par voie veineuse.

3. Résultats

- LAL de l'enfant : 90% de RC, plus de 70% de guérison.
- LAL de l'adulte : 80% de RC, mais les rechutes sont fréquentes, avec 20 à 30% de rémissions persistantes (50% en cas d'allogreffe).
- LAM : 30% à 40% de rémissions prolongées (50% si allogreffe).